

[MENU](#)[SEARCH](#)[INDEX](#)[JAPANESE](#)

1 / 1

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-198175

(43)Date of publication of application : 17.07.1992

(51)Int.CI.

C07D301/28

// A61K 31/16

A61K 31/16

A61K 31/16

B01J 31/02

C07B 53/00

C07B 61/00

C07D303/22

(21)Application number : 02-331091

(71)Applicant : DAISO CO LTD

(22)Date of filing : 28.11.1990

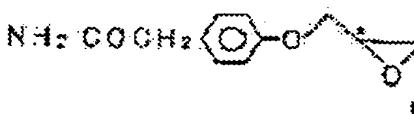
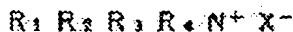
(72)Inventor : TAKEHIRA KIWA
SARAUMI NOBUAKI
KITAORI KAZUHIRO

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE ATENOLOL AND ITS INTERMEDIATE

(57)Abstract:

PURPOSE: To easily obtain the subject compound useful for the treatment of stenocardia, etc., in high optical purity and yield without causing racemization of the product by reacting a specific compound with an optically active epichlorohydrin in the presence of an alkali metal hydroxide while adding a quaternary amine to the reaction system.

CONSTITUTION: The objective compound of formula III (* represents asymmetric carbon) is produced by reacting the compound of formula I with an optically active epichlorohydrin in a water-containing solvent (e.g. methanol, ethanol, THF or hexane) at 0–35° C in the presence of 1–1.5 times equivalent (based on the compound of formula I) of an alkali metal hydroxide while adding a quaternary ammonium salt of formula II (R1 to R4 are 1–16C alkyl, etc.; X is Cl, Br, etc.) to the reaction system. The compound of formula II is e.g. benzyltrimethyl ammonium bromide.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11)特許出願公告番号

特公平6-37482

(24) (44)公告日 平成6年(1994)5月18日

(51)Int.Cl. ⁵ C 07D 301/28 C 07C 235/34 C 07D 303/22 // C 07B 53/00 61/00	識別記号 7106-4H	府内整理番号 C 7419-4H	F I	技術表示箇所 300
---	-----------------	---------------------	-----	---------------

請求項の数 4(全 6 頁)

(21)出願番号 特願平2-331091
(22)出願日 平成2年(1990)11月28日
(65)公開番号 特開平4-198175
(43)公開日 平成4年(1992)7月17日

(71)出願人 99999999
ダイソーリ株式会社
大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号
(72)発明者 竹平 喜和
兵庫県伊丹市鈴原町5-5-4
(72)発明者 皿海 伸明
兵庫県尼崎市立花町2丁目2-7
(72)発明者 北折 和洋
兵庫県伊丹市野間字森本616
(74)代理人 弁理士 門多 透

審査官 横尾 俊一

(56)参考文献 特開 平1-102072 (JP, A)
特開 昭50-77331 (JP, A)

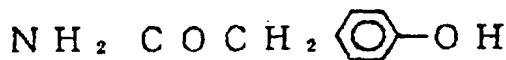
(54)【発明の名称】 光学活性アテノロール及びその中間体の製法

【特許請求の範囲】

【請求項1】含水溶媒中0~35°Cで式



で表わされる化合物に対して1~1.5倍当量の水酸化アルカリを用い、式

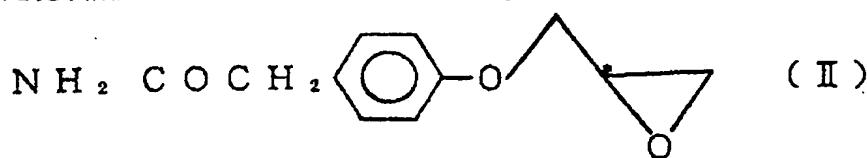


で表わされる化合物と光学活性エピクロロヒドリンとを

反応させる際に、下記一般式(I)で表わされる第4級アンモニウム塩を添加することを特徴とする下記式(I)で表わされる化合物の製法。



(一般式(I)中R₁, R₂, R₃及びR₄は互いに異なっていてもよい炭素数1~16のアルキル基、アルケニル基、アラルキル基又はアリール基を表わし、Xは塩素、臭素、ヨウ素、HS[▲]O₄⁻又は水酸基を表わす。)



(*は不斉炭素を表わす。)

【請求項2】請求項1記載の方法で得た式(II)で表わ

される化合物をイソプロピルアミンと反応させることを特徴とする光学活性アテノロールの製法。

【請求項3】光学活性アテノロールの不斉炭素の立体配置がS体である請求項2記載の製法。

【請求項4】請求項1記載の方法で得た式(II)で表わされる化合物を有機溶媒を用いて再結晶したのち、イソプロピルアミンと反応させることを特徴とする光学純度の高いアテノロールの製法。

【発明の詳細な説明】

(産業上の利用分野)

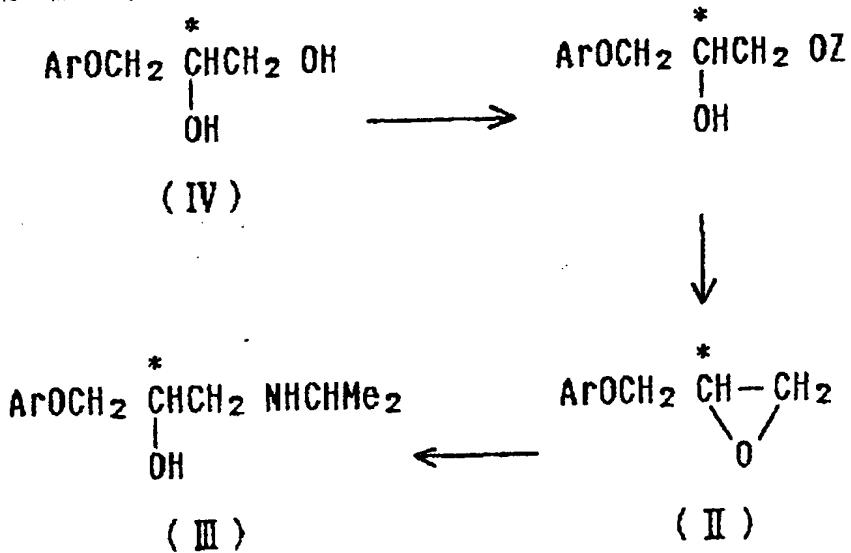
本発明は狭心症・不整脈・高血圧症の治療薬として有効なアテノロール及びその中間体の光学活性体の製法に関する。アテノロールは上記の症状に対して治療薬として

よく用いられているβプロッカーの中でも特に優れた薬理作用を有し、注目されている医薬品である。β-プロッカーは光学活性体が存在し、中でもS体が有効な薬理作用を有することが一般に知られている。

最近アテノロールについてもS体のみが血圧降下、徐脈作用を有することが報告されている (A. A. Pearson, T. E. Gaffney, T. Walle, P. J. Privitera, J. Pharmacol. Exp. Ther., 250(3), 759(1989))。

(従来の技術)

従来光学活性アテノロールの製法としてはD-マンニトルを出発原料とする下記の方法が知られている (特開昭50-77331, DE2453324)。



(Arは



を、Zはハログン又はスルホニルオキシ基を、*は不斉炭素を表わす。)

(発明が解決しようとする課題)

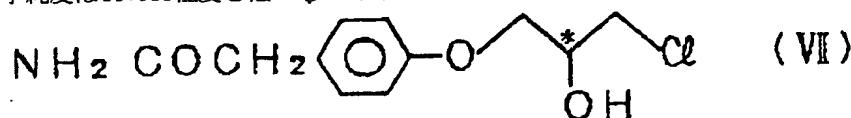
しかしながらこの方法では化合物(IV)の合成に多段階を有し、しかも化合物(IV)の一級水酸基をハログンもしくはスルホニルオキシ基に変換する際、反応試剤とNH₂COCH₂基が反応してNCCH₂基へ変化した副生物が多量に生じ、収率も50%以下であり、かつ二級水酸基への反応もいくぶんおこるため得られるグリシジルエーテル(II)の光学純度は44%ee程度と低いものであ

り、実用性に乏しい方法である。

一方ラセミ体アテノロールのための中間体(II)のラセミ体を製造する方法としては、式



を過剰のエピクロロヒドリン中で少量のピペリジンやピペリジン塩酸塩等のアミン或いはその塩を添加することもある高温(90~116°C)で長時間反応させる方法が知られている(特公昭53-5287)が、この方法では高純度の光学活性なグリシジルエーテル(II)を得ることができない。すなわち、この条件下で光学活性エピクロロヒドリンを用いると、反応中に生じるクロロヒドリン体(VII)

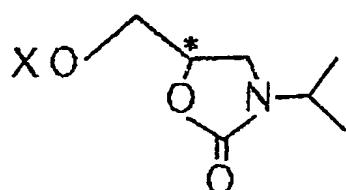
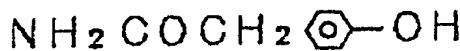


からグリシジルエーテル(II)への変換の際に生じる塩化水素が光学活性エピクロロヒドリンに付加して1,3-ジクロロプロパノールを副生し、このものが塩化水素の脱離を伴って再閉環してラセミ体エピクロロヒドリンとな

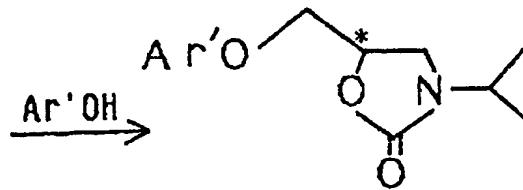
る。エピクロロヒドリンのラセミ化とそれから生じるグリシジルエーテル(II)のラセミ体のために目的の化合物(II)の光学純度は70%ee以下に低下し、また、過剰に用いた光学活性エピクロロヒドリンはラセミ化するの

で、回収しても再使用は困難である。

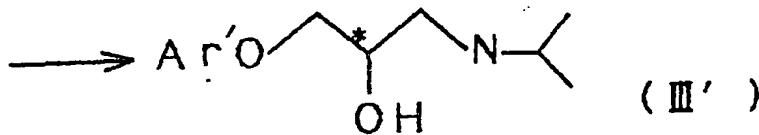
他方エポキシ樹脂のモノマー製造に用いられるグリシジルエーテルの一般的製造方法としてフェノール類に対して3~7倍当量のエピクロロヒドリンを用い、15~45%水酸化アルカリ水溶液をフェノール類に対し1~2倍当量加え、45~90°Cの温度で数時間反応させる方法が公知であるが、この方法により光学活性エピクロロヒドリンと



(V)



(VI)



(III')

(Ar'はアリール基、Xは脱離基、*不斉炭素を表わす。) アリールオキシオキサゾリジン-2-オン (VI) の環開裂がアルカリ化水分解の強い条件を必要とし、その際アルカリ条件下で不安定なNH₂COCH₂基が分解するためにアテノロールの合成には用いることができない。

本発明者らは、先に式



で表わされる化合物と光学活性エピクロロヒドリンとを含水溶媒中0~45°Cで水酸化アルカリ存在下に反応させることにより光学純度の高いグリシジルエーテル (II) を得る方法 (特願平1-213148) 並びに、光学純度の高いアテノロールの塩酸がラセミ体の酸塩より溶解度が高いことを利用した精製法 (特願平1-344447) を完成した。

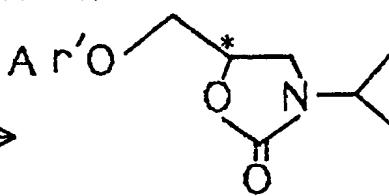
しかしながら、上記のグリシジルエーテル (II) の製法においても未だ收率が60~70%と低く、副生物が多い等の欠点があった。

(課題を解決するための手段)

本発明者らは、上記の点に鑑み、効率のよい、ラセミ化を起さず光学純度の高いグリシジルエーテル (II) の製法を得る目的で銳意検討した。その結果式



を反応させると、副生する塩化ナトリウムのために45~90°Cで光学活性エピクロロヒドリンが急速にラセミ化し、併せて同温度で生成するグリシジルエーテル (II) のNH₂COCH₂基が水酸化ナトリウムのために急速に加水分解を起すので、目的とするグリシジルエーテル (II) の化学收率、光学收率が非常に悪く、過剰に用いた光学活性エピクロロヒドリンもラセミ化のため回収しても再使用できないという致命的欠点をもっている。また、光学活性β-ブロッカの合成によく用いられる下記の方法では



(VI)

で表わされる化合物と光学活性エピクロロヒドリンを水酸化アルカリの存在下で反応させる際第4級アミンを添加することにより上記目的を充分達成しうることを見出し、本発明を完成させるに至った。

本発明は、含水溶媒中0~35°Cで式



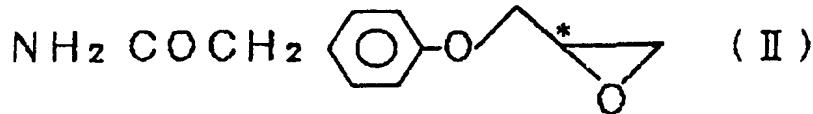
で表わされる化合物に対して1~1.5倍当量の水酸化アルカリを用い、式



で表わされる化合物と光学活性エピクロロヒドリンとを反応させる際に、下記一般式 (I) で表わされる第4級アンモニウム塩を添加することを特徴とする下記式 (I I) で表わされる化合物の製法であり、更に化合物 (I I) をイソプロピルアミンと反応させることを特徴とする光学活性アテノロール (III) の製法



(一般式 (I) 中R₁, R₂, R₃及びR₄は互いに異なっていてもよい炭素数1~16のアルキル基、アルケニア基、アラルキル基又はアリール基を表わし、Xは塩素、臭素、ヨウ素、HS▲O₄▼又は水酸基を表わす。)

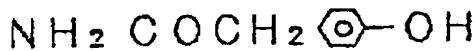


(*は不斉炭素を表わす。)

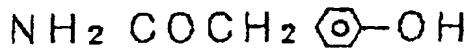
を提供しようとするものである。

この反応に用いる含水溶媒としては水又は下記の有機溶媒との混合物から選ばれる。即ち、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、アーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハログン化炭化水素、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒を各々単独あるいは2種以上を混合して水に加えても良く、均一系でも不均一系でも良い。水溶媒で反応させると目的の光学活性グリシジルエーテル(II)が固体物として析出するので後処理が非常に簡単で好ましい。基質や塩基の水に対する仕込量が多いときは、原料のエピクロロヒドリンが生成物

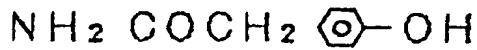
(II)をとりこみ、粘稠スラリー液となるため上記の有機溶媒を各々単独あるいは混合して水に加えるとエピクロロヒドリンと(II)が分散し、攪拌しやすくすることができる。用いる水の量は



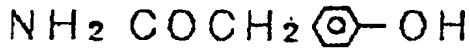
に対して1~20倍重量が適当である。もし有機溶媒を添加するときは水に対して1:1~0.0001(v/v比)で用いることができる。また生成物の析出を容易にするために反応系に食塩や塩化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウムを適量添加しても良い。水酸化アルカリとしては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムが好ましく用いられ、その量は



に対して1~1.5倍当量が適当である。光学活性エピクロロヒドリンは



に対して1~3モル当量、好ましくは1.1~0.2モル当量が適当である。反応はエピクロロヒドリンを



のアルカリ水溶液に加えていても、また



(Mはアルカリ金属)の固体あるいは水溶液としてエピクロロヒドリンに加えても良い。

本発明に用いる第4級アミンは、式(I)において、R

$1, R_2, R_3, R_4$ が互いに異なっていてもよい、炭素数1~16のアルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表わし、Xは塩素、臭素、ヨウ素、H $S\Delta O^-_4$ 又は水酸基を表わすものである。その具体例としては、臭化ベンジルトリメチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、ヨウ化β-メチルコリン、臭化n-オクチルトリメチルアンモニウム、塩化ジアリルジメチルアンモニウム、フェニルトリメチルアンモニウムハイドロキシド、ヨウ化テトラn-ブチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化セチルジメチルエチルアンモニウム、テトラn-ブチルアンモニウムハイドロサルフェート等を挙げることができるが、これに限定されない。4級アンモニウム塩を添加することにより、式(II)の化合物が更に



と反応した副生成物等の生成を抑制し、目的物(II)の収率を向上させることができる。

反応は0~35°Cの温度範囲、より好ましくは5~30°C、更に好ましくは5~25°Cの温度範囲で行うことが望ましい。0°C未満では反応は殆んど起らず、水が凍結することもあり、適当でない。また、35°Cを超えると、得られるグリシジルエーテル(II)の光学純度が低下し、かつ副生成物の割合も増加するので好ましくない。この反応では反応温度が高いほどラセミ化もおこりやすく、生成したグリシジルエーテル(II)が過剰の



と反応して副生成物を与えることがあるので初期は0~20°Cに冷却し、徐々に温度を上げていくのが最適である。また反応時間が余り長くなると副生成物の量が増加し、ろか困難な微細固体物を与えるので余り長時間反応させることは好ましくない。生成物としてグリシジルエーテル(II)以外にハロヒドリン(VII)が副生することがあるが、このハロヒドリン(VII)はイソプロピルアミンとの反応でアテノロール(III)に変換できるので混入しても差支えない。

反応が進行すると目的のグリシジルエーテル(II)が結晶として析出するため、常法によりろ別することができるが、必要なら酢酸エチルなどで抽出することもできる。

また反応混合物からグリシジルエーテル(II)を単離することなく、そのまま次のアミノ化工程に用いることができる。この場合は系内に存在する未反応の水酸化アルカリによる $\text{NH}_2 \text{COCH}_2$ 基の加水分解を抑制するために塩酸等の適当な酸で中和しておく必要がある。

本発明の方法の利点は、反応生成物である光学活性グリシジルエーテル (II) が反応中固形物として分離することであって、抽出等の操作で副生成物を混入させる懼れもなく、光学純度、化学純度ともに優れた光学活性グリシジルエーテル (II) を簡便に得ることができる。この反応で用いる光学活性エピクロロヒドリンは本出願人の出願に係わる特開昭61-132196号公報などにより得られる光学純度の高いエピクロロヒドリンを用いることができる。

ここで得られた光学活性グリシジルエーテル (II) は光学純度90~96%eeであり、これをこのままイソプロピルアミンと反応して光学活性アテノロール (III) とし、再結晶あるいは光学活性な有機酸例えは酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、グルタミン酸などとの塩とし、ジアステレオマー法により精製しても良いが、光学活性グリシジルエーテル (II) をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール、t-ブタノール、ヘキサノール、シクロヘキサノールなどの炭素数1~6の低級アルコール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソプロピルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサンなどの炭素数1~6のケトン、酢酸メチル、酢酸エチル、エチルブチレート、エチレングリコールジアセテートなどの有機酸エステル、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルなどの炭素数1~4のアルキルニトリル類から選ばれた1種又は2種以上を溶媒とし、好ましくはアルコール又はケトン類を溶媒として、再結晶により光学純度98%以上に精製したのち、イソプロピルアミンと反応させて光学純度の良いアテノロール (III) を製造することができる。

光学活性グリシジルエーテル (II) から光学活性アテノロール (III) への変換は次の様にして行うことができる。即ち、化合物 (II) を水又は低級アルコール例えはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノール或いはこれらの混合溶媒中でイソプロピルアミン3~50倍モル、より好ましくは5~30倍モルと5~60°Cの温度で5~20時間加熱攪拌することにより達成できる。反応温度は5°C以下ではアミノ化の反応速度が遅く、60°C以上ではNH₂COCH₂基がアミン触媒に

より加水分解を起す。また、グリシジルエーテル (II) とアテノロールとの反応を抑制するためにアミン中にグリシジルエーテル (II) を加えることが望ましい、溶媒の量は光学活性グリシジルエーテル (II) 1gに対し、3~100mlの範囲で反応中化合物 (II) が溶解し、均一溶液になる様に適宜選択することができる。ハロヒドリン (VII) が混入した化合物 (II) を用いる場合は反応の初めからあるいは途中から炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基をハロヒドリン (VII) に対して1~5倍当量添加し、同様に行うことにより目的の光学活性アテノロール (III) を得ることができる。

1-アリールオキシー-3-アミノ-2-プロパノール誘導体β-アドレナリン遮断作用を有し、その多くはラセミ体として用いられているが、実質的にはS体のみが有効な薬理作用をもっていることは多くの研究により明らかにされており、本発明のアテノロールにおいてもS体が特に有用であると考えられる。

(発明の効果)

本発明によれば、従来法と比べて、ラセミ化を起すことなく、簡単な反応経路で光学純度の高い目的物質を、収率よくかつ容易に得ることができる。

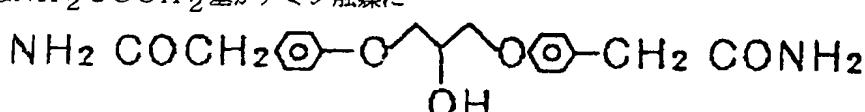
以下更に具体的に本発明を実施例で詳細説明する。

(実施例)

実施例1



30.2 g (0.20モル) をNaOH 9.60 g を含む水溶液106.5 gにとかし、5°Cに冷却し、臭化テトラn-ブチルアンモニウム0.64 g を加え、同温度で攪拌しながら▲ [α]_D²¹ -35.0° のR-(+)エピクロロヒドリン18.5 g を10分間で滴下し、48時間5°Cで攪拌した。HPLCで反応が96%進行したのを確認し、析出した結晶を吸引ろかし、水洗し、五酸化リン存在下真空下乾燥し、粗S-(+)-グリシジルエーテル37.03 gを得た。このものをインドールを内標とし、ODSシリカゲルを用いてHPLCで分析した結果、S-(+)-グリシジルエーテル85.0w/w%そのハロヒドリン体13.1w/w%，



(IX) は1.9w/w%であり、



基準での収率は各々76%，10%，2%であることがわかった。

実施例2

実施例1で得た粗S-(+)-グリシジルエーテル (I)

I) 36.50 g をイソプロピルアミン260.5 g、メタノール200 g の混合溶媒中に攪拌下15°Cで加え、液温を50°Cにあげて3時間攪拌し、反応の終了をHPLCで確めた。反応液を減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチル100mlを加えてけんかくし、結晶をろ別し、減圧乾燥して粗S-(+)-アテノロール41.35 g をえた。このものをインドール内標としてODSシリカゲルでHPLC分析する

とS-(-)アテノロール98.3w/w%, (IX) 0.8w/w%であり、粗S- (+) グリシジルエーテル中のS- (+) グリシジルエーテル及びハロヒドリン体をあわせたモル数からのS-(-)アテノロールの単離収率は90%であった。また粗S-(-)アテノロールの光学純度をDaicel社のChiralcelODカラムを用いて測定すると95.2%eeであった。

実施例3

R-(-)エピクロロヒドリン27.6g, 水21gの混液を5°Cで冷却攪拌し、この中に



35.7g(0.24モル), 塩化ベンジルトリメチルアンモニウム0.18g, NaOH9.44gを水158.36gに溶解した混合液を1時間かけて滴下した後、5°Cで51時間攪拌した。HPLC分析で反応が97%進行したのを確認し、同温度で3.5%塩酸で過剰の水酸化ナトリウムを中和したのち、この反応けんだけ液をイソプロピルアミン264gの中に10°Cに冷却攪拌下1時間かけて加え、液温を20°Cにあげ、3.5時間攪拌し、反応の終了をHPLCで確認した。反応液を減圧下に結晶が析出しへじめるまで濃縮し、冷却した後吸引ろ過、減圧乾燥して粗S-(-)アテノロール51.85gを得た。収率72.2%, HPLCで化学純度、光学純度を測定すると各々87.8%, 94.8%eeであった。

実施例4

実施例1で得られたS- (+) グリシジルエーテル(II)をメタノールで再結晶すると融点167.3~168.6°C, ▲[α] $^{21}\text{D}\nabla+10.8^\circ$ (C=0.5, メタノール) の化合物(II)が得られた。

(1 i t DE2453324 mp 147~149°C

▲[α] $^{21}\text{D}\nabla+4.8^\circ$ (C=1.0, メタノール)

NMR(DMSO-d₆)

δ: 2.65~2.73 (1H, m, CH)

2.83 (1H, dt, J=1.1, 5.1Hz, CH)

3.29 (2H, s, CH₂)

3.33 (1H, m, CH)

3.80 (1H, ddd, J=-11.4, 1.1, 6.6Hz, CH)

4.29 (1H, ddd, J=-11.4, 1.1, 2.6Hz, CH)

6.82 (1H, br s, NH)

6.89 (2H, J=7.7Hz, ArH)

7.17 (2H, d, J=7.7Hz, ArH)

7.39 (1H, br s, NH)

このものを実施例2と同様にしてイソプロピルアミンと反応させ、S-(-)アテノロール(III)を得た。このものの光学純度はChiralcelOD(商品名)を用いたHPLCで分析し、98.3%eeであった。

▲[α] $^{21}\text{D}\nabla-16.30^\circ$ (C=1.0, 1NHCl)

mp 151.0~152.5°C

(lit DE2453324 ▲[α] $^{21}\text{D}\nabla-13.6^\circ$

(C=1.0, 1NHCl), mp 151.3~153°C)

実施例5

R-(-)エピクロロヒドリンの変りにS- (+) エピクロロヒドリンを用いた以外は実施例1と同様にして得られたR-(-)グリシジルエーテル(II)をアセトンで再結晶すると融点166.2~167.9°C, ▲[α] $^{21}\text{D}\nabla-10.6^\circ$ (C=0.5, メタノール) の化合物(II)が得られた。このものを実施例2と同様にイソプロピルアミンと反応させ、R- (+) アテノロール(III)を得た。

ここで得た化合物(III)の光学純度はChiralcelOD(商品名)を用いたHPLCで分析し、98.1%eeであった。

▲[α] $^{21}\text{D}\nabla+16.23^\circ$ (C=1.0, 1NHCl)

mp 151.5~152.8°C

¹H NMR(DMSO-d₆)

δ: 0.99 (6H, d, J=6.2Hz, CH₃)

2.60~2.75 (2H, m, CH₂)

3.28 (2H, s, CH₂)

3.30~3.40 (1H, m, CH)

3.77~3.96 (3H, m, CH₂, CH)

6.80 (1H, brs, NH)

6.86 (2H, d, J=7.7Hz, ArH)

7.17 (2H, d, J=7.7Hz, ArH)

7.37 (1H, brs, NH)